

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
21. August 2003 (21.08.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/068264 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 45/06**,
31/439, A61P 11/06, 11/08

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/01357

(22) Internationales Anmeldedatum:
12. Februar 2003 (12.02.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 06 505.5 16. Februar 2002 (16.02.2002) DE

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO.KG** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **JUNG, Birgit** [DE/DE]; Schossäcker 9, 88471 Laupheim (DE). **PAIRET, Michel** [FR/DE]; Birkenharderstrasse 6, 88400 Biberach (DE). **PIEPER, Michael, P.** [DE/DE]; Geschwister-Scholl-Strasse 45, 88400 Biberach (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO.KG**; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.



WO 03/068264 A1

(54) Title: NEW MEDICINAL COMPOSITIONS ON THE BASIS OF ANTICHOLINERGIC AGENTS AND EGFR KINASE INHIBITORS

(54) Bezeichnung: NEUE ARZNEIMITTELKOMPOSITIONEN AUF DER BASIS VON ANTICHOLINERGIKA UND EGFR-KINASE-HEMMERN

(57) Abstract: The invention relates to novel medicinal compositions on the basis of anticholinergic agents and EGFR kinase inhibitors, methods for the production thereof, and the use thereof for treating respiratory diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis von Anticholinergika und EGFR-Kinase-Hemmern, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

Neue Arzneimittelkompositionen auf der Basis von Anticholinergika und EGFR-Kinase-Hemmern

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis
5 von Anticholinergika und EGFR-Kinase-Hemmern, Verfahren zu deren Herstellung
sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

Beschreibung der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis
10 von Anticholinergika und EGFR-Kinase-Hemmern, Verfahren zu deren Herstellung
sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

Überraschenderweise kann ein unerwartet vorteilhafter therapeutischer Effekt,
insbesondere ein synergistischer Effekt bei der Behandlung von entzündlichen
15 und/oder obstruktiven Atemwegserkrankungen beobachtet werden, wenn ein oder
mehrere, bevorzugt ein Anticholinergikum gemeinsam mit einem oder mehreren,
bevorzugt einem EGFR-Kinase-Hemmer zur Anwendung gelangen. Aufgrund dieses
synergistischen Effekts sind die erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen
unter geringerer Dosierung einsetzbar, als dies bei der sonst üblichen Monotherapie
20 der Einzelverbindungen der Fall ist.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen sind überraschenderweise ferner
sowohl durch einen raschen Wirkungseintritt, als auch durch eine langandauernde
Wirkdauer gekennzeichnet. Dies ist von hoher Bedeutung für das Wohlbefinden des
25 Patienten, da er einerseits nach Applikation der Kombination eine rasche
Verbesserung seines Zustands verspürt und andererseits aufgrund der langen
Wirkdauer eine einmal pro Tag erfolgende Applikation ausreichend ist.

Die vorstehend genannten Effekte werden sowohl bei gleichzeitiger Applikation
innerhalb einer einzigen Wirkstoffformulierung als auch bei sukzessiver Applikation
30 der beiden Wirkstoffe in getrennten Formulierungen beobachtet. Erfindungsgemäß
bevorzugt ist die gleichzeitige Applikation der beiden Wirkstoffbestandteile in einer
einzigen Formulierung.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter Anticholinergika 1 Salze
35 verstanden, die bevorzugt ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus
Tiotropiumsalzen, Oxitropiumsalzen und Ipratropiumsalzen, besonders bevorzugt
sind dabei Tiotropiumsalze. In den vorstehend genannten Salzen stellen die
Kationen Tiotropium, Oxitropium und Ipratropium die pharmakologisch wirksamen
Bestandteile dar. Im Rahmen der vorliegenden Patentanmeldung ist eine

Bezugnahme auf vorstehende Kationen durch Verwendung der Bezeichnung 1' anzusehen. Eine Bezugnahme auf Verbindungen 1 schließ naturgemäß eine Bezugnahme auf die Bestandteile 1' (Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium) mit ein.

5

Unter den im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Salzen 1 sind die Verbindungen zu verstehen, die neben Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium als Gegenion (Anion) Chlorid, Bromid, Iodid, Methansulfonat, para-Toluolsulfonat oder Methylsulfat enthalten. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind von allen Salzen 1 das Methansulfonat, Chlorid, Bromid oder Iodid bevorzugt, wobei dem Methansulfonat oder dem Bromid besondere Bedeutung zukommt. Von erfindungsgemäß herausragender Bedeutung sind Salze 1, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Tiotropiumbromid, Oxitropiumbromid und Ipratropiumbromid. Besonders bevorzugt ist das Tiotropiumbromid. Herausragende Bedeutung kommt dabei dem Tiotropiumbromid in Form seines kristallinen Monohydrats zu.

10

15

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter EGFR-Kinase-Hemmern (im Folgenden 2) vorzugsweise solche Verbindungen verstanden, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((R)-2-

35

methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopentyloxy-chinazolin, 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[(4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[(4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[(4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[(4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-((*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopentyloxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopentyloxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-[(*R*)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6,7-bis-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-(4-hydroxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin, 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-ethoxy-chinolin, 4-[(3-Chlor-4-(3-fluor-benzyloxy)-phenyl)amino]-6-(5-[(2-methansulfonyl-ethyl)amino]methyl)-furan-2-yl)chinazolin, Cetuximab, Trastuzumab, ABX-EGF und Mab ICR-62.

Bevorzugt sind die EGFR-Kinase-Hemmer 2 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-{4-[(*S*)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)-carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-((*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-

[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((R)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((S)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-

yl]amino]-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin oder 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin.

Besonders bevorzugt sind die EGFR-Kinhase-Hemmer 2 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-{N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[(4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin.

Eine Bezugnahme auf die vorstehend genannten EGFR-Kinase-Hemmer 2 schließt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf deren gegebenenfalls existierende pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze ein.

Unter den physiologisch bzw. pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalzen, die von 2 gebildet werden können, werden erfindungsgemäß pharmazeutisch verträgliche Salze verstanden, die ausgewählt aus den Salzen der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure sind. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Salze der Verbindungen 2 solche, die ausgewählt sind aus den Salzen der Essigsäure, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure und Methansulfonsäure.

Die Applikation der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen aus 1 und 2 erfolgt vorzugsweise auf inhalativem Wege. Hierbei können geeignete Inhalationspulver, die in geeignete Kapseln (Inhaletten) abgefüllt mittels entsprechender Pulverinhalatoren appliziert werden, zum Einsatz kommen. Alternativ dazu kann eine inhalative Anwendung auch durch Applikation geeigneter Inhalationsaerosole erfolgen. Hierzu zählen auch pulverförmige Inhalationsaerosole,

die beispielsweise HFA134a, HFA227 oder deren Gemisch als Treibgas enthalten. Die inhalative Applikation kann ferner mittels geeigneter Lösungen der Arzneimittelkombination bestehend aus 1 und 2 erfolgen.

- 5 Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft dementsprechend ein Arzneimittel, welches eine Kombination aus 1 und 2 enthält.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches ein oder mehrere Salze 1 und ein oder mehrere Verbindungen 2, gegebenenfalls in Form
10 ihrer Solvate oder Hydrate enthält. Auch hierbei können die Wirkstoffe entweder gemeinsam in einer einzigen Darreichungsform oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten sein. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Arzneimittel, die die Wirkstoffe 1 und 2 in einer einzigen Darreichungsform enthalten.

- 15 Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 einen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff bzw. Hilfsstoff enthält. Ein weiterer, besonders bevorzugter Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 keinen pharmazeutisch verträglichen
20 Trägerstoff bzw. Hilfsstoff enthält.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung von 1 und 2 zur Herstellung eines therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 enthaltenden Arzneimittels zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen,
25 insbesondere von Asthma oder chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD), sowie deren Komplikationen wie beispielsweise pulmonale Hypertension, daneben auch allergische und nicht allergische Rhinitis, sofern eine Behandlung mit EGFR-Kinase-Hemmer aus therapeutischer Sicht nicht kontraindiziert ist, durch simultane oder sukzessive Applikation.

30 Die vorliegende Erfindung zielt ferner auf die simultane oder sukzessive Verwendung therapeutisch wirksamer Dosen der Kombination vorstehender Arzneimittel 1 und 2 zur Behandlung von entzündlichen und/oder obstruktiven Atemwegserkrankungen, insbesondere von Asthma oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD),
35 sowie deren Komplikationen wie beispielsweise pulmonale Hypertension, daneben auch allergische und nicht allergische Rhinitis, sofern eine Behandlung mit EGFR-Kinase-Hemmern aus therapeutischer Sicht nicht kontraindiziert ist, durch simultane oder sukzessive Applikation.

In den erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2 können die Bestandteile 1 und 2 in Form ihrer Enantiomere, Gemische der Enantiomere oder in Form der Racemate enthalten sein.

Die Verhältnisse, in denen die beiden Wirkstoffe 1 und 2 in die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen eingesetzt werden können, sind variabel. Die Wirkstoffe 1 und 2 können gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate vorliegen. Je nach Wahl der Verbindungen 1 bzw. 2 variieren die im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Gewichtsverhältnisse aufgrund des unterschiedlichen Molekulargewichts der verschiedenen Verbindungen sowie aufgrund ihrer unterschiedlichen Wirkstärke. In der Regel können die erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen die Verbindungen 1 und 2 in Gewichtsverhältnissen enthalten, die in einem Bereich von 1:800 bis 20:1, bevorzugt von 1:600 bis 10:1, liegen. Bei den besonders bevorzugten Arzneimittelkombinationen, die Tiotropiumsalz als Verbindung 1 und eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)-carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-{N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin als EGFR-Kinase-Inhibitoren 2 enthalten, liegen die Gewichtsverhältnisse von 1 zu 2 besonders bevorzugt in einem Bereich, in dem Tiotropium 1 und 2 in Verhältnissen von 1:500 bis 5:1, ferner bevorzugt von 1:450 bis 1:1, besonders bevorzugt von 1:400 bis 1:100 enthalten sind.

Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können bevorzugte erfindungsgemäße Kombinationen aus 1 und 2 Tiotropium 1 und EGFR-Kinase-Hemmer 2 in den folgenden Gewichtsverhältnissen enthalten: 1:200, 1:205, 1:210, 1:215, 1:220, 1:225, 1:230, 1:235, 1:240, 1:245, 1:250, 1:255, 1:260, 1:265, 1:270, 1:275, 1:280, 1:285, 1:290, 1:295, 1:300, 1:305, 1:310, 1:315, 1:320, 1:325, 1:330, 1:335, 1:340, 1:345, 1:350.

Die Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittel enthaltend die Kombinationen aus 1 und 2 erfolgt üblicherweise so, daß 1 und 2 gemeinsam in Dosierungen von

1000 bis 100000 μ g, bevorzugt von 1500 bis 50000 μ g, besonders bevorzugt von 2000 bis 10000 μ g, ferner bevorzugt von 2500 bis 7500 μ g pro Einmalgabe enthalten sind. Beispielsweise enthalten erfindungsgemäße Kombinationen aus 1 und 2 eine solche Menge an Tiotropium 1' und EGFR-Kinase-Hemmer 2, daß die

5 Gesamtdosierung pro Einmalgabe 2500 μ g, 2550 μ g, 2600 μ g, 2650 μ g, 2700 μ g, 2750 μ g, 2800 μ g, 2850 μ g, 2900 μ g, 2950 μ g, 3000 μ g, 3050 μ g, 3100 μ g, 3150 μ g, 3200 μ g, 3250 μ g, 3300 μ g, 3350 μ g, 3400 μ g, 3450 μ g, 3500 μ g, 3550 μ g, 3600 μ g, 3650 μ g, 3700 μ g, 3750 μ g, 3800 μ g, 3850 μ g, 3900 μ g, 3950 μ g, 4000 μ g, 4050 μ g, 4100 μ g, 4150 μ g, 4200 μ g, 4250 μ g, 4300 μ g, 4350 μ g, 4400 μ g, 4450 μ g, 4500 μ g,
 10 4550 μ g, 4600 μ g, 4650 μ g, 4700 μ g, 4750 μ g, 4800 μ g, 4850 μ g, 4900 μ g, 4950 μ g, 5000 μ g, 5050 μ g, 5100 μ g, 5150 μ g, 5200 μ g, 5250 μ g, 5300 μ g, 5350 μ g, 5400 μ g, 5450 μ g, 5500 μ g, 5550 μ g, 5600 μ g, 5650 μ g, 5700 μ g, 5750 μ g, 5800 μ g, 5850 μ g, 5900 μ g, 5950 μ g, 6000 μ g, 6050 μ g, 6100 μ g, 6150 μ g, 6200 μ g, 6250 μ g, 6300 μ g, 6350 μ g, 6400 μ g, 6450 μ g, 6500 μ g, 6550 μ g, 6600 μ g, 6650 μ g, 6700 μ g, 6750 μ g,
 15 6800 μ g, 6850 μ g, 6900 μ g, 6950 μ g, 7000 μ g, 7050 μ g, 7100 μ g, 7150 μ g, 7200 μ g, 7250 μ g, 7300 μ g, 7350 μ g, 7400 μ g, 7450 μ g, 7500 μ g oder ähnliches beträgt.

Vorstehend genannte Dosierungsvorschläge pro Einmalgabe sind nicht als auf die explizit angegebenen Zahlenwerte beschränkt anzusehen, sondern dienen nur als beispielhaft offenbarte Dosierungen. Selbstverständlich sind beispielsweise auch

20 Dosierungen, die um o.g. Zahlenwerte in einem Bereich von ca. +/- 25 μ g schwanken, von den vorliegenden exemplarisch erläuterten Werten umfaßt. Bei diesen Dosierungsbereichen können die Wirkstoffe 1' und 2 in den vorhergehend beschriebenen Gewichtsverhältnissen enthalten sein.

25 Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können die erfindungsgemäßen Kombinationen aus 1 und 2 eine solche Menge an Tiotropium 1' und EGFR-Kinase-Hemmer 2 enthalten, daß pro Einmalgabe 5 μ g 1' und 2500 μ g 2, 5 μ g 1' und 3000 μ g 2, 5 μ g 1' und 3500 μ g 2, 5 μ g 1' und 4000 μ g 2, 5 μ g 1' und 4500 μ g 2, 5 μ g 1' und 5000 μ g 2, 5 μ g 1' und 5500 μ g 2, 5 μ g 1' und
 30 6000 μ g 2, 5 μ g 1' und 6500 μ g 2, 5 μ g 1' und 7000 μ g 2, 10 μ g 1' und 2500 μ g 2, 10 μ g 1' und 3000 μ g 2, 10 μ g 1' und 3500 μ g 2, 10 μ g 1' und 4000 μ g 2, 10 μ g 1' und 4500 μ g 2, 10 μ g 1' und 5000 μ g 2, 10 μ g 1' und 5500 μ g 2, 10 μ g 1' und 6000 μ g 2, 10 μ g 1' und 6500 μ g 2, 10 μ g 1' und 7000 μ g 2, 18 μ g 1' und 2500 μ g 2, 18 μ g 1' und 3000 μ g 2, 18 μ g 1' und 3500 μ g 2, 18 μ g 1' und 4000 μ g 2, 18 μ g 1' und 4500 μ g 2, 18 μ g 1' und
 35 5000 μ g 2, 18 μ g 1' und 5500 μ g 2, 18 μ g 1' und 6000 μ g 2, 18 μ g 1' und 6500 μ g 2, 18 μ g 1' und 7000 μ g 2, 20 μ g 1' und 2500 μ g 2, 20 μ g 1' und 3000 μ g 2, 20 μ g 1' und 3500 μ g 2, 20 μ g 1' und 4000 μ g 2, 20 μ g 1' und 4500 μ g 2, 20 μ g 1' und 5000 μ g 2, 20 μ g 1' und 5500 μ g 2, 20 μ g 1' und 6000 μ g 2, 20 μ g 1' und 6500 μ g 2, 20 μ g 1' und 7000 μ g 2, 36 μ g 1' und 2500 μ g 2, 36 μ g 1' und 3000 μ g 2, 36 μ g 1' und 3500 μ g 2,

36 μ g 1' und 4000 μ g 2, 36 μ g 1' und 4500 μ g 2, 36 μ g 1' und 5000 μ g 2, 36 μ g 1' und 5500 μ g 2, 36 μ g 1' und 6000 μ g 2, 36 μ g 1' und 6500 μ g 2, 36 μ g 1' und 7000 μ g 2, 40 μ g 1' und 2500 μ g 2, 40 μ g 1' und 3000 μ g 2, 40 μ g 1' und 3500 μ g 2, 40 μ g 1' und 4000 μ g 2, 40 μ g 1' und 4500 μ g 2, 40 μ g 1' und 5000 μ g 2, 40 μ g 1' und 5500 μ g 2 oder
 5 40 μ g 1' und 6000 μ g 2, 40 μ g 1' und 6500 μ g 2, 40 μ g 1' und 7000 μ g 2 appliziert werden.

Wird als erfindungsgemäß bevorzugte Kombination aus 1 und 2 die Wirkstoffkombination verwendet, in der 1 Tiotropiumbromid bedeutet, entsprechen
 10 die vorstehend beispielhaft genannten pro Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen von 1' und 2 den nachfolgenden pro Einmalgabe applizierten Mengen an 1 und 2:
 6 μ g 1 und 2500 μ g 2, 6 μ g 1 und 3000 μ g 2, 6 μ g 1 und 3500 μ g 2, 6 μ g 1 und 4000 μ g 2, 6 μ g 1 und 4500 μ g 2, 6 μ g 1 und 5000 μ g 2, 6 μ g 1 und 5500 μ g 2, 6 μ g 1 und 6000 μ g 2, 6 μ g 1 und 6500 μ g 2, 6 μ g 1 und 7000 μ g 2, 12 μ g 1 und 2500 μ g 2, 12 μ g 1
 15 und 3000 μ g 2, 12 μ g 1 und 3500 μ g 2, 12 μ g 1 und 4000 μ g 2, 12 μ g 1 und 4500 μ g 2, 12 μ g 1 und 5000 μ g 2, 12 μ g 1 und 5500 μ g 2, 12 μ g 1 und 6000 μ g 2, 12 μ g 1 und 6500 μ g 2, 12 μ g 1 und 7000 μ g 2, 21,7 μ g 1 und 2500 μ g 2, 21,7 μ g 1 und 3000 μ g 2, 21,7 μ g 1 und 3500 μ g 2, 21,7 μ g 1 und 4000 μ g 2, 21,7 μ g 1 und 4500 μ g 2, 21,7 μ g 1 und 5000 μ g 2, 21,7 μ g 1 und 5500 μ g 2, 21,7 μ g 1 und 6000 μ g 2, 21,7 μ g 1 und 6500 μ g 2, 21,7 μ g 1 und 7000 μ g 2, 24,1 μ g 1 und 2500 μ g 2, 24,1 μ g 1 und 3000 μ g 2,
 20 24,1 μ g 1 und 3500 μ g 2, 24,1 μ g 1 und 4000 μ g 2, 24,1 μ g 1 und 4500 μ g 2, 24,1 μ g 1 und 5000 μ g 2, 24,1 μ g 1 und 5500 μ g 2, 24,1 μ g 1 und 6000 μ g 2, 24,1 μ g 1 und 6500 μ g 2, 24,1 μ g 1 und 7000 μ g 2, 43,3 μ g 1 und 2500 μ g 2, 43,3 μ g 1 und 3000 μ g 2, 43,3 μ g 1 und 3500 μ g 2, 43,3 μ g 1 und 4000 μ g 2, 43,3 μ g 1 und 4500 μ g 2, 43,3 μ g 1
 25 und 5000 μ g 2, 43,3 μ g 1 und 5500 μ g 2, 43,3 μ g 1 und 6000 μ g 2, 43,3 μ g 1 und 6500 μ g 2, 43,3 μ g 1 und 7000 μ g 2, 48,1 μ g 1 und 2500 μ g 2, 48,1 μ g 1 und 3000 μ g 2, 48,1 μ g 1 und 3500 μ g 2, 48,1 μ g 1 und 4000 μ g 2, 48,1 μ g 1 und 4500 μ g 2, 48,1 μ g 1 und 5000 μ g 2, 48,1 μ g 1 und 5500 μ g 2, 48,1 μ g 1 und 6000 μ g 2, 48,1 μ g 1 und 6500 μ g 2 oder 48,1 μ g 1 und 7000 μ g 2.

30

Wird als erfindungsgemäß bevorzugte Kombination aus 1 und 2 die Wirkstoffkombination verwendet, in der 1 Tiotropiumbromidmonohydrat bedeutet, entsprechen die vorstehend beispielhaft genannten pro Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen von 1' und 2 den nachfolgenden pro Einmalgabe applizierten
 35 Mengen an 1 und 2: 6,2 μ g 1 und 2500 μ g 2, 6,2 μ g 1 und 3000 μ g 2, 6,2 μ g 1 und 3500 μ g 2, 6,2 μ g 1 und 4000 μ g 2, 6,2 μ g 1 und 4500 μ g 2, 6,2 μ g 1 und 5000 μ g 2, 6,2 μ g 1 und 5500 μ g 2, 6,2 μ g 1 und 6000 μ g 2, 6,2 μ g 1 und 6500 μ g 2, 6,2 μ g 1 und 7000 μ g 2, 12,5 μ g 1 und 2500 μ g 2, 12,5 μ g 1 und 3000 μ g 2, 12,5 μ g 1 und 3500 μ g 2, 12,5 μ g 1 und 4000 μ g 2, 12,5 μ g 1 und 4500 μ g 2, 12,5 μ g 1 und 5000 μ g 2, 12,5 μ g 1

und 5500 μ g 2, 12,5 μ g 1 und 6000 μ g 2, 12,5 μ g 1 und 6500 μ g 2, 12,5 μ g 1 und 7000 μ g 2, 22,5 μ g 1 und 2500 μ g 2, 22,5 μ g 1 und 3000 μ g 2, 22,5 μ g 1 und 3500 μ g 2, 22,5 μ g 1 und 4000 μ g 2, 22,5 μ g 1 und 4500 μ g 2, 22,5 μ g 1 und 5000 μ g 2, 22,5 μ g 1 und 5500 μ g 2, 22,5 μ g 1 und 6000 μ g 2, 22,5 μ g 1 und 6500 μ g 2, 22,5 μ g 1 und 7000 μ g 2, 25 μ g 1 und 2500 μ g 2, 25 μ g 1 und 3000 μ g 2, 25 μ g 1 und 3500 μ g 2, 25 μ g 1 und 4000 μ g 2, 25 μ g 1 und 4500 μ g 2, 25 μ g 1 und 5000 μ g 2, 25 μ g 1 und 5500 μ g 2, 25 μ g 1 und 6000 μ g 2, 25 μ g 1 und 6500 μ g 2, 25 μ g 1 und 7000 μ g 2, 45 μ g 1 und 2500 μ g 2, 45 μ g 1 und 3000 μ g 2, 45 μ g 1 und 3500 μ g 2, 45 μ g 1 und 4000 μ g 2, 45 μ g 1 und 4500 μ g 2, 45 μ g 1 und 5000 μ g 2, 45 μ g 1 und 5500 μ g 2, 45 μ g 1 und 6000 μ g 2, 45 μ g 1 und 6500 μ g 2, 45 μ g 1 und 7000 μ g 2, 50 μ g 1 und 2500 μ g 2, 50 μ g 1 und 3000 μ g 2, 50 μ g 1 und 3500 μ g 2, 50 μ g 1 und 4000 μ g 2, 50 μ g 1 und 4500 μ g 2, 50 μ g 1 und 5000 μ g 2, 50 μ g 1 und 5500 μ g 2, 50 μ g 1 und 6000 μ g 2, 50 μ g 1 und 6500 μ g 2 oder 50 μ g 1 und 7000 μ g 2.

15 Die Applikation der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2 erfolgt bevorzugt auf inhalativem Wege. Hierzu müssen die Bestandteile 1 und 2 in inhalierbaren Darreichungsformen bereitgestellt werden.

Als inhalierbare Darreichungsformen kommen Inhalationspulver, treibgashaltige Dosieraerosole oder treibgasfreie Inhalationslösungen in Betracht.

20 Erfindungsgemäße Inhalationspulver enthaltend die Wirkstoffkombination aus 1 und 2 können allein aus den genannten Wirkstoffen oder aus einem Gemisch der genannten Wirkstoffe mit physiologisch verträglichen Hilfsstoffen bestehen. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind von dem Begriff treibgasfreie Inhalationslösungen auch Konzentrate oder sterile, gebrauchsfertige

25 Inhalationslösungen umfaßt. Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen können die Wirkstoffkombination aus 1 und 2 entweder gemeinsam in einer oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten. Diese im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Darreichungsformen werden im nachfolgenden Teil der Beschreibung detailliert beschrieben.

30

A) Inhalationspulver enthaltend die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2:

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können 1 und 2 entweder allein oder im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten.

35

Sind die Wirkstoffe 1 und 2 im Gemisch mit physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten, können zur Darstellung dieser erfindungsgemäßen Inhalationspulver die folgenden physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffe zur Anwendung gelangen: Monosaccharide (z.B. Glucose oder Arabinose), Disaccharide

(z.B. Lactose, Saccharose, Maltose), Oligo- und Polysaccharide (z.B. Dextrane), Polyalkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit), Salze (z.B. Natriumchlorid, Calciumcarbonat) oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander. Bevorzugt gelangen Mono- oder Disaccharide zur Anwendung, wobei die Verwendung von Lactose oder Glucose, insbesondere, aber nicht ausschließlich in Form ihrer Hydrate, bevorzugt ist. Als besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung gelangt Lactose, höchst bevorzugt Lactosemonohydrat als Hilfsstoff zur Anwendung.

Die Hilfsstoffe weisen im Rahmen der erfindungsgemäßen Inhalationspulver eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250µm, bevorzugt zwischen 10 und 150µm, besonders bevorzugt zwischen 15 und 80µm auf. Gegebenenfalls kann es sinnvoll erscheinen, den vorstehend genannten Hilfsstoffen feinere Hilfsstofffraktionen mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis 9µm beizumischen. Letztgenannte feinere Hilfsstoffe sind ebenfalls ausgewählt aus der vorstehend genannten Gruppe an einsetzbaren Hilfsstoffen. Schließlich wird zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver mikronisierter Wirkstoff 1 und 2, vorzugsweise mit einer mittleren Teilchengröße von 0,5 bis 10µm, besonders bevorzugt von 1 bis 6µm, der Hilfsstoffmischung beigemischt. Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver durch Mahlen und Mikronisieren sowie durch abschließendes Mischen der Bestandteile sind aus dem Stand der Technik bekannt. Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können entweder in Form einer einzigen Pulvermischung, die sowohl 1 als auch 2 enthält oder in Form von separaten Inhalationspulvern, die lediglich 1 und 2 enthalten bereitgestellt und appliziert werden.

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können mittels aus dem Stand der Technik bekannten Inhalatoren appliziert werden. Erfindungsgemäße Inhalationspulver, die neben 1 und 2 ferner einen physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff enthalten, können beispielsweise mittels Inhalatoren appliziert werden, die eine einzelne Dosis aus einem Vorrat mittels einer Meßkammer, wie er in der US 4570630A beschrieben wird, oder über andere apparative Vorrichtungen, wie sie in der DE 36 25 685 A beschrieben werden, dosieren. Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Inhalationspulver, die neben 1 und 2 physiologisch unbedenkliche Hilfsstoff enthalten, allerdings in Kapseln abgefüllt (zu sogenannten Inhaletten), die in Inhalatoren wie beispielsweise in der WO 94/28958 beschrieben, zur Anwendung gelangen.

Ein zur Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombination in Inhaletten besonders bevorzugter Inhalator ist Figur 1 zu entnehmen.

Dieser Inhalator (Handihaler) für die Inhalation pulverförmiger Arzneimittel aus Kapseln ist gekennzeichnet durch ein Gehäuse 1, enthaltend zwei Fenster 2, ein Deck 3, in dem sich Lufteinlaßöffnungen befinden und welches mit einem über ein Siebgehäuse 4 befestigten Sieb 5 versehen ist, eine mit Deck 3 verbundene Inhalationskammer 6, an der ein mit zwei geschliffenen Nadeln 7 versehener, gegen eine Feder 8 beweglicher Drücker 9 vorgesehen ist, sowie ein über eine Achse 10 klappbar mit dem Gehäuse 1, dem Deck 3 und einer Kappe 11 verbundenes Mundstück 12 sowie Luftdurchlaßlöcher 13 zur Einstellung des Strömungswiderstandes.

10

Sollen die erfindungsgemäßen Inhalationspulver im Sinne der vorstehend genannten bevorzugten Anwendung in Kapseln (Inhaletten) abgefüllt werden, bieten sich Füllmengen von 1 bis 50mg, bevorzugt von 3 bis 45mg, bevorzugt 5 bis 40 mg Inhalationspulver pro Kapsel an. Diese enthalten erfindungsgemäß entweder gemeinsam oder jeweils die bereits vorstehend für 1 und 2 genannten Dosierungen pro Einmalgabe.

15

B) Treibgashaltige Inhalationsaerosole enthaltend die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2:

20

Erfindungsgemäße treibgashaltige Inhalationsaerosole können 1 und 2 im Treibgas gelöst oder in dispergierter Form enthalten. Hierbei können 1 und 2 in getrennten Darreichungsformen oder in einer gemeinsamen Darreichungsform enthalten sein, wobei 1 und 2 entweder beide gelöst, beide dispergiert oder jeweils nur eine Komponente gelöst und die andere dispergiert enthalten sein können.

25

Die zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationsaerosole einsetzbaren Treibgase sind aus dem Stand der Technik bekannt. Geeignete Treibgase sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kohlenwasserstoffen wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan und Halogenkohlenwasserstoffen wie chlorierten und/oder fluorierten Derivaten des Methans, Ethans, Propans, Butans, Cyclopropan oder

30

Cyclobutans. Die vorstehend genannten Treibgase können dabei allein oder in Mischungen derselben zur Verwendung kommen. Besonders bevorzugte Treibgase sind halogenierte Alkanderivate ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus TG11, TG12, TG134a und TG227. Von den vorstehend genannten halogenierten Kohlenwasserstoffen sind erfindungsgemäß das TG134a (1,1,1,2-Tetrafluorethan) und das TG227 (1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan) und Mischungen derselben bevorzugt.

35

Die erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole können ferner weitere Bestandteile wie Kosolventien, Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel (surfactants),

Antioxidantien, Schmiermittel sowie Mittel zur Einstellung des pH-Werts enthalten. All diese Bestandteile sind im Stand der Technik bekannt.

Die erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole können bis zu 5 Gew-% an Wirkstoff 1 und/oder 2 enthalten. Erfindungsgemäße Aerosole enthalten beispielsweise 0,002 bis 5 Gew-%, 0,01 bis 3 Gew-%, 0,015 bis 2 Gew-%, 0,1 bis 2 Gew-%, 0,5 bis 2 Gew-% oder 0,5 bis 1 Gew-% an Wirkstoff 1 und/oder 2.

Liegen die Wirkstoffe 1 und/oder 2 in dispergierter Form vor weisen die Wirkstoffteilchen bevorzugt eine mittlere Teilchengröße von bis zu 10 μm , bevorzugt von 0,1 bis 5 μm , besonders bevorzugt von 1 bis 5 μm auf.

Die vorstehend genannten erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole können mittels im Stand der Technik bekannten Inhalatoren (MDIs = metered dose inhalers) appliziert werden. Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgashaltigen Aerosolen in Verbindung mit einem oder mehreren zur Verabreichung dieser Aerosole geeigneten Inhalatoren. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung Inhalatoren, dadurch gekennzeichnet, daß sie vorstehend beschriebene erfindungsgemäße treibgashaltige Aerosole enthalten.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Kartuschen, die ausgestattet mit einem geeigneten Ventil in einem geeigneten Inhalator zur Anwendung gelangen können und die eine der vorstehend genannten erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole enthalten. Geeignete Kartuschen und Verfahren zur Abfüllung dieser Kartuschen mit den erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosolen sind aus dem Stand der Technik bekannt.

C) Treibgasfreie Inhalationslösungen oder Suspensionen enthaltend die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2:

Besonders bevorzugt erfolgt die Applikation der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination in Form von treibgasfreien Inhalationslösungen und Inhalationssuspensionen. Als Lösungsmittel kommen hierzu wässrige oder alkoholische, bevorzugt ethanolische Lösungen in Betracht. Das Lösungsmittel kann ausschließlich Wasser sein oder es ist ein Gemisch aus Wasser und Ethanol. Der relative Anteil an Ethanol gegenüber Wasser ist nicht begrenzt, bevorzugt liegt die maximale Grenze jedoch bei bis 70 Volumenprozent, insbesondere bei bis zu 60 Volumenprozent und besonders bevorzugt bei bis zu 30 Volumenprozent. Die restlichen Volumenprozent werden von Wasser aufgefüllt. Die 1 und 2, getrennt oder gemeinsam enthaltenden Lösungen oder Suspensionen werden mit geeigneten

Säuren auf einen pH-Wert von 2 bis 7, bevorzugt von 2 bis 5 eingestellt. Zur Einstellung dieses pH-Werts können Säuren ausgewählt aus anorganischen oder organischen Säuren Verwendung finden. Beispiele für besonders geeignete anorganische Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und/oder Phosphorsäure. Beispiele für besonders geeignete organische Säuren sind: Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und/oder Propionsäure und andere. Bevorzugte anorganische Säuren sind Salzsäure, Schwefelsäure. Es können auch die Säuren verwendet werden, die bereits mit einem der Wirkstoffe ein Säureadditionssalz bilden. Unter den organischen Säuren sind Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure bevorzugt. Gegebenenfalls können auch Gemische der genannten Säuren eingesetzt werden, insbesondere in Fällen von Säuren, die neben ihren Säuerungseigenschaften auch andere Eigenschaften, z.B. als Geschmacksstoffe, Antioxidantien oder Komplexbildner besitzen, wie beispielsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird Salzsäure zur Einstellung des pH-Werts verwendet.

Erfindungsgemäß kann in der vorliegenden Formulierung auf den Zusatz von Editinsäure (EDTA) oder einem der bekannten Salze davon, Natriumedetat, als Stabilisator oder Komplexbildner verzichtet werden.

Andere Ausführungsformen beinhalten diese Verbindung(en). In einer solchen bevorzugten Ausführungsform liegt der Gehalt bezogen auf Natriumedetat unter 100 mg / 100 ml, bevorzugt unter 50 mg/100 ml, besonders bevorzugt unter 20 mg/100 ml. Generell sind solche Inhlationslösungen bevorzugt, in denen der Gehalt an Natriumedetat bei 0 bis 10mg/100ml liegt.

Den erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhlationslösungen können Co-Solventien und/oder weitere Hilfsstoffe zugesetzt werden. Bevorzugte Co-Solventien sind solche, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester. Unter Hilfs- und Zusatzstoffen wird in diesem Zusammenhang jeder pharmakologisch verträgliche Stoff verstanden, der kein Wirkstoff ist, aber zusammen mit dem (den) Wirkstoff(en) in dem pharmakologisch geeigneten Lösungsmittel formuliert werden kann, um die qualitativen Eigenschaften der Wirkstoffformulierung zu verbessern. Bevorzugt enthalten diese Stoffe keine oder im Kontext mit der angestrebten Therapie keine nennenswerte oder zumindest keine

unerwünschte pharmakologische Wirkung. Zu den Hilfs- und Zusatzstoffen zählen z.B. oberflächenaktive Stoffe, wie z.B. Sojalecithin, Ölsäure, Sorbitanester, wie Polysorbate, Polyvinylpyrrolidon sonstige Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, die die Verwendungsdauer der fertigen Arzneimittelformulierung gewährleisten oder verlängern, Geschmacksstoffe, Vitamine und/oder sonstige dem Stand der Technik bekannte Zusatzstoffe. Zu den Zusatzstoffen zählen auch pharmakologisch unbedenkliche Salze wie beispielsweise Natriumchlorid als Isotonantien.

Zu den bevorzugten Hilfsstoffen zählen Antioxidantien, wie beispielsweise Ascorbinsäure, sofern nicht bereits für die Einstellung des pH-Werts verwendet, Vitamin A, Vitamin E, Tocopherole und ähnliche im menschlichen Organismus vorkommende Vitamine oder Provitamine. Konservierungsstoffe können eingesetzt werden, um die Formulierung vor Kontamination mit Keimen zu schützen. Als Konservierungsstoffe eignen sich die dem Stand der Technik bekannten, insbesondere Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid oder Benzoesäure bzw. Benzoate wie Natriumbenzoat in der aus dem Stand der Technik bekannten Konzentration. Die vorstehend genannten Konservierungsstoffe sind vorzugsweise in Konzentrationen von bis zu 50mg/100ml, besonders bevorzugt zwischen 5 und 20 mg/100ml enthalten.

Bevorzugte Formulierungen enthalten außer dem Lösungsmittel Wasser und der Wirkstoffkombination aus 1 und 2 nur noch Benzalkoniumchlorid und Natriumedetat. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform wird auf Natriumedetat verzichtet.

Zur Applikation der erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen sind besonders solche Inhalatoren, die eine kleine Menge einer flüssigen Formulierung in der therapeutisch notwendigen Dosierung binnen weniger Sekunden in ein therapeutisch-inhalativ geeignetes Aerosol vernebeln können. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind solche Vernebler bevorzugt, bei denen bereits eine Menge von weniger als 100 μL , bevorzugt weniger als 50 μL , besonders bevorzugt zwischen 20 und 30 μL Wirkstofflösung mit bevorzugt einem Hub zu einem Aerosol mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von weniger als 20 μm , bevorzugt weniger als 10 μm , so vernebelt werden können, daß der inhalierbare Anteil des Aerosols bereits der therapeutisch wirksamen Menge entspricht.

Eine derartige Vorrichtung zur treibgasfreien Verabreichung einer dosierten Menge eines flüssigen Arzneimittels zur inhalativen Anwendung, wird beispielsweise in der internationalen Patentanmeldung WO 91/14468 als auch in der WO 97/12687 (dort

insbesondere Figuren 6a und 6b) ausführlich beschrieben. Die dort beschriebenen Vernebler (Devices) sind auch unter der Bezeichnung Respimat® bekannt.

5 Dieser Vernebler (Respimat®) kann vorteilhaft zur Erzeugung der erfindungsgemäßen inhalierbaren Aerosole enthaltend die Wirkstoffkombination aus 1 und 2 eingesetzt werden. Aufgrund seiner zylinderähnlichen Form und einer handlichen Größe von weniger als 9 bis 15 cm in der Länge und 2 bis 4 cm in der Breite kann dieses Device jederzeit vom Patienten mitgeführt werden. Der Vernebler versprüht ein definiertes Volumen der Arzneimittelformulierung unter Anwendung
10 hoher Drücke durch kleine Düsen, so daß inhalierbare Aerosole entstehen.

Im wesentlichen besteht der bevorzugte Zerstäuber aus einem Gehäuseoberteil, einem Pumpengehäuse, einer Düse, einem Sperrspannwerk, einem Federgehäuse, einer Feder und einem Vorratsbehälter, gekennzeichnet durch
15 - ein Pumpengehäuse, das im Gehäuseoberteil befestigt ist, und das an seinem einen Ende einen Düsenkörper mit der Düse bzw. Düsenanordnung trägt,
- einen Hohlkolben mit Ventilkörper,
- einen Abtriebsflansch, in dem der Hohlkolben befestigt ist, und der sich im
20 Gehäuseoberteil befindet,
- ein Sperrspannwerk, das sich im Gehäuseoberteil befindet,
- ein Federgehäuse mit der darin befindlichen Feder, das am Gehäuseoberteil mittels eines Drehlagers drehbar gelagert ist,
- ein Gehäuseunterteil, das auf das Federgehäuse in axialer Richtung
25 aufgesteckt ist.

Der Hohlkolben mit Ventilkörper entspricht einer in der WO 97/12687 offenbarten Vorrichtung. Er ragt teilweise in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein und ist im Zylinder axial verschiebbar angeordnet. Insbesondere wird auf die Figuren 1-4 -
30 insbesondere Figur 3 - und die dazugehörigen Beschreibungsteile Bezug genommen. Der Hohlkolben mit Ventilkörper übt auf seiner Hochdruckseite zum Zeitpunkt des Auslösens der Feder einen Druck von 5 bis 60 Mpa (etwa 50 bis 600 bar), bevorzugt 10 bis 60 Mpa (etwa 100 bis 600 bar) auf das Fluid, die abgemessene Wirkstofflösung aus. Dabei werden Volumina von 10 bis 50 Mikroliter
35 bevorzugt, besonders bevorzugt sind Volumina von 10 bis 20 Mikroliter, ganz besonders bevorzugt ist ein Volumen von 15 Mikroliter pro Hub.

Der Ventilkörper ist bevorzugt an dem Ende des Hohlkolbens angebracht, das dem Düsenkörper zugewandt ist.

Die Düse im Düsenkörper ist bevorzugt mikrostrukturiert, d.h. durch Mikrotechnik hergestellt. Mikrostrukturierte Düsenkörper sind beispielsweise in der WO-94/07607 offenbart; auf diese Schrift wird hiermit inhaltlich Bezug genommen, insbesondere

5 auf die dort offenbarte Figur 1 und deren Beschreibung.

Der Düsenkörper besteht z.B. aus zwei fest miteinander verbundenen Platten aus Glas und/oder Silizium, von denen wenigstens eine Platte einen oder mehrere mikrostrukturierte Kanäle aufweist, die die Düseneinlaßseite mit der Düsenauslaßseite verbinden. Auf der Düsenauslaßseite ist mindestens eine runde

10 oder nicht-runde Öffnung von 2 bis 10 Mikrometer Tiefe und 5 bis 15 Mikrometern Breite, wobei die Tiefe bevorzugt bei 4, 5 bis 6,5 Mikrometern und die Länge bei 7 bis 9 Mikrometern beträgt.

Im Fall von mehreren Düsenöffnungen, bevorzugt sind zwei, können die Strahlrichtungen der Düsen im Düsenkörper parallel zueinander verlaufen oder sie

15 sind in Richtung Düsenöffnung gegeneinander geneigt. Bei einem Düsenkörper mit mindestens zwei Düsenöffnungen auf der Auslaßseite können die Strahlrichtungen mit einem Winkel von 20 Grad bis 160 Grad gegeneinander geneigt sein, bevorzugt wird ein Winkel von 60 bis 150 Grad, insbesondere bevorzugt 80 bis 100°.

Die Düsenöffnungen sind bevorzugt in einer Entfernung von 10 bis 200 Mikrometern angeordnet, stärker bevorzugt in einer Entfernung von 10 bis 100 Mikrometer,

20 besonders bevorzugt 30 bis 70 Mikrometer. Am stärksten bevorzugt sind 50 Mikrometer.

Die Strahlrichtungen treffen sich dementsprechend in der Umgebung der Düsenöffnungen.

25 Die flüssige Arzneimittelzubereitung trifft mit einem Eingangsdruck von bis zu 600 bar, bevorzugt 200 bis 300 bar auf den Düsenkörper und wird über die Düsenöffnungen in ein inhalierbares Aerosol zerstäubt. Die bevorzugten Teilchen- bzw. Tröpfchengrößen des Aerosols liegen bei bis zu 20 Mikrometern, bevorzugt 3

30 bis 10 Mikrometern.

Das Sperrspannwerk enthält eine Feder, bevorzugt eine zylindrische schraubenförmige Druckfeder, als Speicher für die mechanische Energie. Die Feder wirkt auf den Abtriebsflansch als Sprungstück, dessen Bewegung durch die Position

35 eines Sperrglieds bestimmt wird. Der Weg des Abtriebsflansches wird durch einen oberen und einen unteren Anschlag präzise begrenzt. Die Feder wird bevorzugt über ein kraftübersetzendes Getriebe, z.B. ein Schraubschubgetriebe, durch ein äußeres Drehmoment gespannt, das beim Drehen des Gehäuseoberteils gegen das

Federgehäuse im Gehäuseunterteil erzeugt wird. In diesem Fall enthalten das Gehäuseoberteil und der Abtriebsflansch ein ein- oder mehrgängiges Keilgetriebe.

Das Sperrglied mit einrückenden Sperrflächen ist ringförmig um den Abtriebsflansch angeordnet. Es besteht z.B. aus einem in sich radial elastisch verformbaren Ring aus Kunststoff oder aus Metall. Der Ring ist in einer Ebene senkrecht zur Zerstäuberachse angeordnet. Nach dem Spannen der Feder schieben sich die Sperrflächen des Sperrgliedes in den Weg des Abtriebsflansches und verhindern das Entspannen der Feder. Das Sperrglied wird mittels einer Taste ausgelöst. Die Auslösetaste ist mit dem Sperrglied verbunden oder gekoppelt. Zum Auslösen des Sperrspannwerkes wird die Auslösetaste parallel zur Ringebene, und zwar bevorzugt in den Zerstäuber hinein, verschoben; dabei wird der verformbare Ring in der Ringebene verformt. Konstruktive Details des Sperrspannwerkes sind in der WO 97/20590 beschrieben.

Das Gehäuseunterteil wird in axialer Richtung über das Federgehäuse geschoben und verdeckt die Lagerung, den Antrieb der Spindel und den Vorratsbehälter für das Fluid.

Beim Betätigen des Zerstäubers wird das Gehäuseoberteil gegen das Gehäuseunterteil gedreht, wobei das Gehäuseunterteil das Federgehäuse mitnimmt. Dabei wird die Feder über das Schraubschubgetriebe zusammengedrückt und gespannt, und das Sperrwerk rastet selbsttätig ein. Der Drehwinkel ist bevorzugt ein ganzzahliger Bruchteil von 360 Grad, z.B. 180 Grad. Gleichzeitig mit dem Spannen der Feder wird das Abtriebsteil im Gehäuseoberteil um einen vorgegebenen Weg verschoben, der Hohlkolben wird innerhalb des Zylinders im Pumpengehäuse zurückgezogen, wodurch eine Teilmenge des Fluids aus dem Vorratsbehälter in den Hochdruckraum vor der Düse eingesaugt wird.

In den Zerstäuber können gegebenenfalls nacheinander mehrere das zu zerstäubende Fluid enthaltende austauschbare Vorratsbehälter eingeschoben und benutzt werden. Der Vorratsbehälter enthält die erfindungsgemäße wässrige Aerosolzubereitung.

Der Zerstäubungsvorgang wird durch leichtes Eindrücken der Auslösetaste eingeleitet. Dabei gibt das Sperrwerk den Weg für das Abtriebsteil frei. Die gespannte Feder schiebt den Kolben in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein. Das Fluid tritt aus der Düse des Zerstäubers in zerstäubter Form aus.

Weitere konstruktive Details sind in den PCT-Anmeldungen WO 97/12683 und WO 97/20590 offenbart, auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird.

Die Bauteile des Zerstäubers (Verneblers) sind aus einem der Funktion
5 entsprechend geeignetem Material. Das Gehäuse des Zerstäubers und – so weit es die Funktion erlaubt – auch andere Teile sind bevorzugt aus Kunststoff, z.B. im Spritzgießverfahren, hergestellt. Für medizinische Zwecke werden physiologisch unbedenkliche Materialien verwendet.

10 In den dieser Patentanmeldung beigelegten Figuren 2a/b, die identisch sind mit den Figuren 6 a/b der WO 97/12687, ist der Vernebler (Respimat®) beschrieben, mit dem die erfindungsgemäßen wäßrigen Aerosolzubereitungen vorteilhaft inhaliert werden können.

15 Figur 2a zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei gespannter Feder, Figur 2b zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei entspannter Feder.

Das Gehäuseoberteil (51) enthält das Pumpengehäuse (52), an dessen Ende der Halter (53) für die Zerstäuberdüse angebracht ist. In dem Halter befindet sich der
20 Düsenkörper (54) und ein Filter (55). Der im Abtriebsflansch (56) des Sperrspannwerkes befestigte Hohlkolben (57) ragt teilweise in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein. An seinem Ende trägt der Hohlkolben den Ventilkörper (58). Der Hohlkolben ist mittels der Dichtung (59) abgedichtet. Innerhalb des Gehäuseoberteils befindet sich der Anschlag (60), an dem der Abtriebsflansch bei
25 entspannter Feder anliegt. Am Abtriebsflansch befindet sich der Anschlag (61), an dem der Abtriebsflansch bei gespannter Feder anliegt. Nach dem Spannen der Feder schiebt sich das Sperrglied (62) zwischen den Anschlag (61) und eine Abstützung (63) im Gehäuseoberteil. Die Auslösetaste (64) steht mit dem Sperrglied in Verbindung. Das Gehäuseoberteil endet im Mundstück (65) und ist mit der
30 aufsteckbaren Schutzkappe (66) verschlossen.

Das Federgehäuse (67) mit Druckfeder (68) ist mittels der Schnappnasen (69) und Drehlager am Gehäuseoberteil drehbar gelagert. Über das Federgehäuse ist das Gehäuseunterteil (70) geschoben. Innerhalb des Federgehäuses befindet sich der
35 austauschbare Vorratsbehälter (71) für das zu zerstäubende Fluid (72). Der Vorratsbehälter ist mit dem Stopfen (73) verschlossen, durch den der Hohlkolben in den Vorratsbehälter hineinragt und mit seinem Ende in das Fluid (Vorrat an Wirkstofflösung) eintaucht.

In der Mantelfläche des Federgehäuses ist die Spindel (74) für das mechanische Zählwerk angebracht. An dem Ende der Spindel, das dem Gehäuseoberteil zugewandt ist, befindet das Antriebsritzel (75). Auf der Spindel sitzt der Reiter (76).

- 5 Der oben beschriebene Vernebler ist geeignet, die erfindungsgemäßen Aerosolzubereitungen zu einem für die Inhalation geeignetem Aerosol zu vernebeln.

Wird die erfindungsgemäße Formulierung mittels der vorstehend beschriebenen Technik (Respimat®) vernebelt, sollte die ausgebrachte Masse bei wenigstens 97%,
10 bevorzugt wenigstens 98% aller Betätigungen des Inhalators (Hube) einer definierten Menge mit einem Toleranzbereichs von maximal 25%, bevorzugt 20% dieser Menge entsprechen. Bevorzugt werden pro Hub zwischen 5 und 30 mg Formulierung als definierte Masse ausgebracht, besonders bevorzugt zwischen 5 und 20 mg.

- 15 Die erfindungsgemäße Formulierung kann jedoch auch mittels anderer als der vorstehend beschriebenen Inhalatoren, beispielsweise Jet-Stream-Inhalatoren, vernebelt werden.

Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung
20 Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen in Verbindung mit einer zur Verabreichung dieser Formulierungen geeigneten Vorrichtung, bevorzugt in Verbindung mit dem Respimat®. Bevorzugt zielt die vorliegende Erfindung auf treibgasfreie Inhalationslösungen oder Suspensionen gekennzeichnet durch die
25 erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination aus 1 und 2 in Verbindung mit der unter der Bezeichnung Respimat® bekannten Vorrichtung. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung vorstehend genannte Vorrichtungen zur Inhalation, bevorzugt den Respimat®, dadurch gekennzeichnet, daß sie vorstehend beschriebene erfindungsgemäße treibgasfreie Inhalationslösungen oder Suspensionen enthalten.

30 Die erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen können neben den vorstehend, zur Applikation im Respimat vorgesehenen Lösungen und Suspensionen auch als Konzentrate oder sterile gebrauchsfertige Inhalationslösungen bzw. -suspensionen vorliegen. Aus den Konzentraten lassen
35 sich beispielsweise durch Zugabe von isotonischen Kochsalzlösungen gebrauchsfertige Formulierungen generieren. Sterile gebrauchsfertige Formulierungen können mittels energiebetriebener Stand- oder transportabler Vernebler, die inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugen, appliziert werden.

Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgasfreien Inthaltionslösungen oder Suspensionen, die als Konzentrate oder sterile
5 gebrauchsfertige Formulierungen vorliegen, in Verbindung mit einer zur Verabreichung dieser Lösungen geeigneten Vorrichtung, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dieser Vorrichtung um einen energiebetriebenen Stand- oder transportablen Vernebler handelt, der inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugt.

10

Die folgenden Beispiele dienen einer weitergehenden Erläuterung der vorliegenden Erfindung, ohne den Umfang der Erfindung allerdings auf die nachfolgenden beispielhaften Ausführungsformen zu beschränken.

15 Ausgangsmaterialien

Tiotropiumbromid:

Das in den nachfolgenden Formulierungsbeispielen eingesetzte Tiotropiumbromid kann wie in der Europäischen Patentanmeldung EP 418 716 A1 beschrieben,
20 erhalten werden.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver kann ebenfalls kristallines Tiotropiumbromidmonohydrat eingesetzt werden. Dieses kristalline Tiotropiumbromidmonohydrat ist gemäß nachfolgend beschriebener
25 Vorgehensweise erhältlich.

In einem geeigneten Reaktionsgefäß werden in 25,7 kg Wasser 15,0 kg Tiotropiumbromid eingetragen. Die Mischung wird auf 80-90°C erhitzt und bei gleichbleibender Temperatur solange gerührt, bis eine klare Lösung entsteht. Aktivkohle (0,8 kg), wasserfeucht, wird in 4,4 kg Wasser aufgeschlämmt, diese
30 Mischung in die Tiotropiumbromid-haltige Lösung eingetragen und mit 4,3 kg Wasser nachgespült. Die so erhaltene Mischung wird wenigstens 15 min bei 80-90°C gerührt und anschließend über einen beheizten Filter in einen auf 70°C Manteltemperatur vorgewärmten Apparat filtriert. Der Filter wird mit 8,6 kg Wasser nachgespült. Der Apparateinhalt wird mit 3-5°C pro 20 Minuten auf eine Temperatur von 20-25°C
35 abgekühlt. Mit Kaltwasserkühlung wird der Apparat auf 10-15°C weiter abgekühlt und die Kristallisation durch mindestens einstündiges Nachrühren vervollständigt. Das Kristallisat wird über einen Nutschentrockner isoliert, der isolierte Kristallbrei mit 9 L kaltem Wasser (10-15°C) und kaltem Aceton (10-15°C) gewaschen. Die erhaltenen Kristalle werden bei 25°C über 2 Stunden im Stickstoffstrom getrocknet.

Ausbeute : 13,4 kg Tiotropiumbromidmonohydrat (86 % d. Th.)

Das so erhaltene kristalline Tiotropiumbromidmonohydrat wird nach bekannten Verfahren mikronisiert, um den Wirkstoff in Form der mittleren Teilchengröße
5 bereitzustellen, die den erfindungsgemäßen Spezifikationen entspricht.

Zur Darstellung der im Rahmen der vorliegenden Erfindung genannten und noch nicht im Stand der Technik bekannten Verbindungen 2:

10

I.) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-{3-[4-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-piperazin-1-yl]-propyloxy}-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

Eine Mischung aus 166 mg Acrylsäure und 0.77 ml Triethylamin in 10 ml Tetrahydrofuran wird im Trockeneis/Aceton-Kühlbad auf -50°C abgekühlt und mit
15 einer Lösung aus 175 µl Acrylsäurechlorid in 4 ml Tetrahydrofuran versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 45 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung aus 427 mg 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-{3-[4-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-piperazin-1-yl]-propyloxy}-chinazolin in 10 ml Tetrahydrofuran innerhalb von 20 Minuten zugetropft. Nun läßt man das
20 Reaktionsgemisch langsam auf 0°C erwärmen und rührt bei dieser Temperatur, bis die Umsetzung vollständig ist. Anschließend wird mit Eiswasser versetzt, wobei sich ein zäher Niederschlag bildet. Dieser wird mehrmals gründlich mit Essigester/Methanol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und
25 eingeeengt. Das gelbliche, harzartige Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (95:5) als Laufmittel gereinigt. Ausbeute: 148 mg (31 % der Theorie),
R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)
30 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 567, 569 [M-H]⁺

Analog zu I.) wird folgende Verbindung erhalten:

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)carbonyl]-
35 piperazin-1-yl}-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin
R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 581, 583 [M-H]⁺

II.) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

Zu 101 mg Acrylsäure in 5 ml Tetrahydrofuran unter Stickstoffatmosphäre werden
5 0.47 ml Triethylamin gegeben. Diese Mischung wird in einem Trockeneis/Aceton-Kühlbad auf etwa -50°C abgekühlt und mit 119 mg Acrylsäurechlorid in 3 ml Tetrahydrofuran versetzt, wobei ein farbloser Niederschlag entsteht. Die Suspension wird noch etwa eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden
10 240 mg 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-chinazolin in 7 ml Tetrahydrofuran bei -55°C zugetropft. Man läßt das Reaktionsgemisch im Kühlbad langsam auf -30°C erwärmen. Nach etwa einer Stunde wird das Trockeneis/Aceton-Kühlbad gegen ein Eis/Natriumchlorid-Kühlbad ausgetauscht. Man läßt das Reaktionsgemisch darin auf 0°C erwärmen. Sobald die Umsetzung vollständig ist, wird die Reaktion mit Wasser und Methylenchlorid
15 versetzt und mit Natronlauge alkalisch gestellt. Die abgetrennte wäßrige Phase wird nochmals mit Methylenchlorid und wenig Methanol extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Es bleibt ein gelbes Harz zurück, welches über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (98:2) als Laufmittel chromatographiert wird. Das gewünschte
20 Produkt wird mit wenig *tert.*Butylmethylether verrührt, der feinkristalline Niederschlag wird abgesaugt, mit *tert.*Butylmethylether nachgewaschen und bei 50°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 160 mg (60 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.42 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

25 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 526, 528 [M-H]⁺

Analog zu II.) werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

30 R_f-Wert: 0.32 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 498, 500 [M-H]⁺

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

35 R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 550, 552 [M+Na]⁺

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 526, 528 [M-H]⁺

- 5 III.) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Zu einer Lösung aus 640 mg 4-Brom-2-butensäure in 10 ml Methylenchlorid werden bei Raumtemperatur 0.67 ml Oxalylchlorid und ein Tropfen Dimethylformamid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird noch ca. eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Das entstandene Säurechlorid wird am Rotationsverdampfer im Vakuum weitgehend vom Lösungsmittel befreit. Anschließend wird das Rohprodukt in 10 ml Methylenchlorid gelöst und unter Eisbad-Kühlung zu einer Mischung aus 1.00 g 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und 1.60 ml Hünigbase in 50 ml Tetrahydrofuran getropft. Das Reaktionsgemisch wird 1.5 Stunden im Eisbad und weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 2.90 ml Diethylamin zugesetzt und das Gemisch wird 2.5 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat eingeengt. Der Kolbenrückstand wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol (19:1) gereinigt.

Ausbeute: 550 mg (40 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 114°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 498, 500 [M+H]⁺

- 25 Analog zu III.) werden die folgenden Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.53 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 510, 512 [M-H]⁺

30

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Schmelzpunkt: 137°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 470, 472 [M+H]⁺

35

(3) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.37 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 488 [M+H]⁺

(4) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentylloxy-chinazolin

5 R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 502 [M+H]⁺

IV.) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(4-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinazolin

10

Zu einer Lösung aus 842 mg 4-Brom-2-butensäure in 15 ml Methylenchlorid werden bei Raumtemperatur 0.86 ml Oxalylchlorid und ein Tropfen Dimethylformamid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird noch ca. eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Das entstandene Säurechlorid wird am

15

Rotationsverdampfer im Vakuum weitgehend vom Lösungsmittel befreit.

Anschließend wird das Rohprodukt in 10 ml Methylenchlorid aufgenommen und unter Eisbad-Kühlung innerhalb von fünf Minuten zu einer Mischung aus 1.0 g 6-Amino-4-[(3-methylphenyl)amino]-7-methoxy-chinazolin und 2.0 ml Hünigbase in 50 ml Tetrahydrofuran getropft. Das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden unter

20

Eisbad-Kühlung und noch zwei weitere Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend werden 6.7 ml Hünigbase, 5.48 g Sarcosinethylesterhydrochlorid und 3 ml Dimethylformamid zugegeben und das Ganze über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer im Vakuum eingengt und der Kolbenrückstand zwischen 75 ml Essigester und 75 ml

25

Wasser verteilt. Die organische Phase wird mit Wasser und gesättigter

Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (20 : 1) gereinigt.

Aubeute: 326 mg (20 % der Theorie)

30

Schmelzpunkt: 122-124°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 464 [M+H]⁺

Analog zu IV.) wird folgende Verbindung erhalten:

4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-{N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

35

R_f-Wert: 0.62 (Aluminiumoxid, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (EI): m/z = 627, 629 [M]⁺

V.) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((*R*)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

950 mg 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-((*R*)-2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-amino}-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und 195 μ l Methansulfonsäure in 10 ml Acetonitril werden etwa vier Stunden unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch in einem Eiswasserbad abgekühlt, mit 75 ml Essigester und 25 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und 10 Minuten kräftig durchgerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert, wobei ein bräunlicher Schaum zurückbleibt.

Ausbeute: 610 mg (69 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI^+): $m/z = 570, 572 [M+H]^+$

VI.) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Eine Gemisch aus 700 mg 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-{N-[(*tert*.butyloxycarbonyl)methyl]-N-((*S*)-2-hydroxy-prop-1-yl)-amino}-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und 228 mg p-Toluolsulfonsäure-hydrat in 20 ml Acetonitril wird fünf Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann werden weitere 200 mg p-Toluolsulfonsäure-hydrat zugegeben und es wird nochmals fünf Stunden unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch zur Trockne eingengt. Der Kolbenrückstand wird zwischen Essigester und gesättigter Natriumcarbonat-Lösung verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung, Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Der ölige Rückstand wird durch Verrühren mit 15 ml Diethylether zur Kristallisation gebracht.

Schmelzpunkt: 173-175°C

Massenspektrum (ESI^+): $m/z = 540, 542 [M+H]^+$

Analog zu VI.) werden die folgenden Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R_f -Wert: 0.54 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI^+): $m/z = 540, 542 [M+H]^+$

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin

(Die Reaktion wird mit Methansulfonsäure in Acetonitril durchgeführt)

R_f -Wert: 0.38 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

5 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 556, 558 [M+H]⁺

VII.) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-((*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin

10 Zu 380 mg 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-(2-{N-[(*tert*.butyloxycarbonyl)methyl]-N-((*S*)-2-hydroxy-propyl)-amino}-ethoxy)-7-methoxy-chinazolin in 8 ml Acetonitril werden 90 μ l Methansulfonsäure gegeben. Das Reaktionsgemisch wird ca. drei Stunden unter Rückfluß erhitzt, dann wird nochmals ein Äquivalent Methansulfonsäure zugegeben und weiter unter Rückfluß erhitzt, bis die Umsetzung vollständig ist. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Essigester verdünnt und mit gesättigter

15 Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Kolbenrückstand wird mit Diethylether verrührt und abgesaugt. Man erhält die Titelverbindung als weißen Feststoff.

Ausbeute: 280 mg (85 % der Theorie),

20 Schmelzpunkt: 190°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 485, 487 [M-H]⁺

Analog zu VII.) wird folgende Verbindung erhalten:

25 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin

(Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

Schmelzpunkt: 212-213°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 461, 463 [M+H]⁺

30 VIII.) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-([4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Zu einer Lösung aus 4.50 g Bromcrotonsäure in 60 ml Methylenchlorid werden 4.70 ml Oxalylchlorid getropft. Anschließend wird ein Tropfen N,N-Dimethylformamid zugegeben. Nach ca. 30 Minuten ist die Gasentwicklung beendet und das

35 Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das rohe Bromcrotonsäurechlorid wird in 30 ml Methylenchlorid aufgenommen und unter Eisbad-Kühlung zu einer Lösung aus 7.00 g 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-amino-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und 10.20 ml Hünigbase in 150 ml Tetrahydrofuran getropft. Das

Reaktionsgemisch wird etwa 1.5 Stunden unter Eisbadkühlung und weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nun werden 5.20 g N-(2-Methoxy-ethyl)-N-methyl-amin zugegeben und das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung es wird mit Methylenchlorid verdünnt und
5 gründlich mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Essigester gefolgt von Essigester/Methanol (19:1) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 5.07 g (51 % der Theorie)

10 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 512, 514 [M-H]⁺

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Analog zu VIII). werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]-
15 amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 482, 484 [M-H]⁺

R_f-Wert: 0.11 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(2) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-
20 buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 532 [M-H]⁺

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(3) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-
25 buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 502 [M-H]⁺

R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(4) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-
30 2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 488 [M-H]⁺

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(5) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-
35 oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 514 [M-H]⁺

R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

- (6) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino]-7-[(*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-chinazolin
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 486, 488 [M+H]⁺
- 5 (7) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino]-7-[(*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-chinazolin
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 486, 488 [M+H]⁺
R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)
- 10 (8) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 528, 530 [M-H]⁺
R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)
- 15 (9) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 508, 510 [M-H]⁺
Schmelzpunkt: 140°C
- 20 (10) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino]-7-[(*R*)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺
Schmelzpunkt: 110-112°C
- 25 (11) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino]-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺
R_f-Wert: 0.23 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:0.1)

Nachfolgend werden erfindungsgemäß besonders bevorzugte Formulierungen, enthaltend die beiden Komponenten 1 und 2 beschrieben, ohne allerdings den Kern der Erfindung auf selbige zu beschränken.

5 Formulierungsbeispiele

Inhaltionspulver:

1)

Bestandteile	μg pro Kapsel
Tiotropiumbromid	10,8
EGFR-Kinase-Hemmer <u>2</u>	3500
Lactose	3489,2
Summe	7000

10 2)

Bestandteile	μg pro Kapsel
Tiotropiumbromid	21,7
EGFR-Kinase-Hemmer <u>2</u>	3000
Lactose	3978,3
Summe	7000

3)

Bestandteile	μg pro Kapsel
Tiotropiumbromid x H ₂ O	22,5
EGFR-Kinase-Hemmer <u>2</u>	5000
Lactose	4022,5
Summe	10000

4)

Bestandteile	μg pro Kapsel
Tiotropiumbromid x H ₂ O	22,5
EGFR-Kinase-Hemmer <u>2</u>	5000
Lactose	1977,5
Summe	7000

5)

Bestandteile	μg pro Kapsel
Tiotropiumbromid x H ₂ O	22,5
EGFR-Kinase-Hemmer 2	5000
Summe	5022,5

Patentansprüche

- 1) Arzneimittel gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem oder mehreren Anticholinergika (1) in Kombination mit einem oder mehreren EGFR-Kinase-Hemmern (2), gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere, Gemische der Enantiomere oder in Form der Racemate, gegebenenfalls in Form der Solvate oder Hydrate sowie gegebenenfalls gemeinsam mit einem pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff.
- 2) Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe 1 und 2 entweder gemeinsam in einer einzigen Darreichungsform oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten sind.
- 3) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß 1 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Tiotopiums Salzen, Oxitopiums Salzen oder Ipratropiums Salzen, bevorzugt Tiotopiums Salzen.
- 4) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß 1 in Form des Chlorids, Bromids, Iodids, Methansulfonats, para-Toluolsulfonats oder Methylsulfats, bevorzugt in Form des Bromids enthalten ist.
- 5) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß 2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)-carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

- 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[(4-{N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-
[(ethoxycarbonyl)methyl]amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropyl-
methoxy-chinazolin,
4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-
amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-
amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-((*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-
oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-((*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-
oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,
4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-((*R*)-2-methoxymethyl-6-oxo-
morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[2-((*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-
ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-
1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-
yl}amino)-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-
2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-
oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-
oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-
amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-
yl}amino)-7-((*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-
yl}amino)-7-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-
1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-
2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-
yl}amino)-7-((*R*)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-chinazolin,
4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-
yl}amino)-7-((*S*)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-chinazolin,

- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin,
 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6,7-bis-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-[(vinyl-
 5 carbonyl)amino]-chinazolin,
 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-(4-hydroxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-
 d]pyrimidin,
 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(*N,N*-dimethylamino)-1-oxo-2-
 buten-1-yl]amino]-7-ethoxy-chinolin,
 10 4-[[3-Chlor-4-(3-fluor-benzyloxy)-phenyl]amino]-6-(5-[[2-methansulfonyl-
 ethyl]amino]methyl)-furan-2-yl)chinazolin, Cetuximab, Trastuzumab, ABX-
 EGF und Mab ICR-62, gegebenenfalls in Form ihrer physiologisch
 verträglichen Säureadditionssalze.
- 15 6) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet,
 daß 2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus
 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-[4-[(*S*)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)-
 carbonyl]-piperazin-1-yl]-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-[(*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl]-
 20 ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-[(*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl]-
 butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-[(*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl]-
 butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
 25 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-
 butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-
 amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(*N,N*-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-
 30 yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(*N,N*-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-
 yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(*N*-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-*N*-
 [(ethoxycarbonyl)methyl]amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropyl-
 35 methoxy-chinazolin,
 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-
 amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-
 amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin, gegebenenfalls in Form ihrer physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

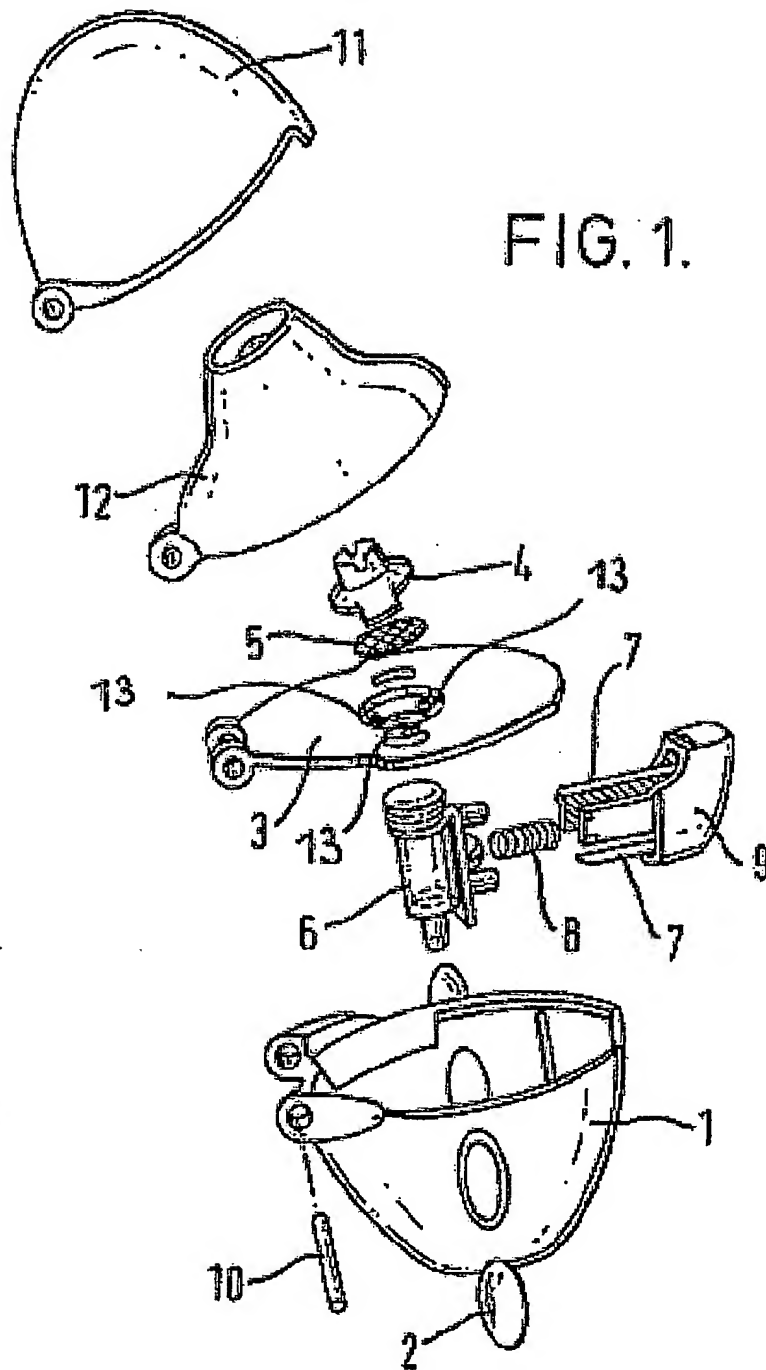
- 5 7) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß 2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus
4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
10 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)-carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
15 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-{N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und
20 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin, gegebenenfalls in Form ihrer physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.
- 25 8) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Gewichtsverhältnisse von 1 zu 2 in einem Bereich von 1:800 bis 20:1, bevorzugt von 1:600 bis 10:1 liegen.
- 30 9) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß eine einmaliger Applikation einer Dosierung der Wirkstoffkombination 1 und 2 von 1000 bis 100000 µg, bevorzugt von 1500 bis 50000 µg entspricht.
- 10) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform vorliegt.
- 35 11) Arzneimittel nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Darreichungsform ausgewählt aus der Gruppe Inhalationspulver, treibgashaltige Dosieraerosole und treibgasfreie Inhalationslösungen oder -suspensionen handelt.

- 12) Arzneimittel nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Inhalationspulver ist, welches 1 und 2 im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Monosaccharide, Disaccharide, Oligo- und Polysaccharide, Polyalkohole, Salze, oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander enthält.
- 13) Inhalationspulver nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250µm, bevorzugt zwischen 10 und 150µm aufweist.
- 14) Arzneimittel nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Inhalationspulver ist, welches als Bestandteile lediglich die Wirkstoffe 1 und 2 enthält.
- 15) Kapseln gekennzeichnet durch einen Gehalt an Inhalationspulver nach Anspruch 12, 13 oder 14.
- 16) Arzneimittel nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein treibgashaltiges Inhalationsaerosol handelt, welches 1 und 2 in gelöster oder dispergierter Form enthält.
- 17) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß es als Treibgas Kohlenwasserstoffe wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan oder Halogenkohlenwasserstoffe wie chlorierte und/oder fluorierte Derivate des Methans, Ethans, Propans, Butans, Cyclopropans oder Cyclobutans enthält.
- 18) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Treibgas TG11, TG12, TG134a, TG227 oder Gemische davon, bevorzugt TG134a, TG227 oder ein Gemisch davon darstellt.
- 19) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 16, 17 oder 18, dadurch gekennzeichnet, daß es gegebenenfalls einen oder mehrere weitere Bestandteile ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kosolventien, Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel (surfactants), Antioxidantien, Schmiermittel und Mittel zur Einstellung des pH-Werts enthält.

- 20) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach einem der Ansprüche 16 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß es bis zu 5 Gew-% an Wirkstoff 1 und/oder 2 enthalten kann.
- 5 21) Arzneimittel nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine treibgasfreie Inhalationslösung oder -suspension handelt, die als Lösemittel Wasser, Ethanol oder ein Gemisch aus Wasser und Ethanol enthält.
- 10 22) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß der pH 2 - 7, bevorzugt 2 - 5 beträgt.
- 23) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß der pH mittels einer Säure ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure,
15 Schwefelsäure, Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und Pionsäure oder Gemischen davon, eingestellt wird.
- 20 24) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 21 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß sie gegebenenfalls weitere Co-Solventien und/oder Hilfsstoffe enthält.
- 25 25) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Co-Solventien Bestandteile enthält, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykoether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester.
- 30 26) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 24 oder 25, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Hilfsstoffe oberflächenaktive Stoffe Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, Geschmacksstoffe, pharmakologisch unbedenkliche
35 Salze und/oder Vitamine enthält.
- 27) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Komplexbildner Editinsäure oder ein Salz der Editinsäure, bevorzugt Natriumedetat, enthält.

- 28) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 26 oder 27, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Antioxidantien, Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ascorbinsäure, Vitamin A, Vitamin E und Tocopherole enthält.
- 5 29) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 26, 27 oder 28, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Konservierungsmittel Verbindungen ausgewählt aus Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid, Benzoesäure und Benzoaten enthält.
- 10 30) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 24 bis 29, dadurch gekennzeichnet, daß sie neben den Wirkstoffen 1 und 2 und dem Lösemittel nur noch Benzalkoniumchlorid und Natriumedetat enthält.
- 15 31) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 24 bis 29, dadurch gekennzeichnet, daß sie neben den Wirkstoffen 1 und 2 und dem Lösemittel nur noch Benzalkoniumchlorid enthält.
- 20 32) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 21 bis 31, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Konzentrat oder eine sterile gebrauchsfertige Inhalationslösung oder -suspension handelt.
- 33) Verwendung einer Kapsel gemäß Anspruch 15 in einem Inhalator, bevorzugt im Handihaler.
- 25 34) Verwendung einer Inhalationslösung gemäß einem der Ansprüche 21 bis 31 zur Vernebelung in einem Inhalator gemäß der WO 91/14468 oder einem wie in den Figuren 6a und 6b der WO 97/12687 beschriebenen Inhalator.
- 30 35) Verwendung einer Inhalationslösung gemäß Anspruch 32 zur Vernebelung in einem energiebetriebenen Stand- oder transportablen Vernebler, der inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugt.
- 35 36) Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 32 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von entzündlichen und/oder obstruktiven Atemwegserkrankungen.

1/3



2 / 3

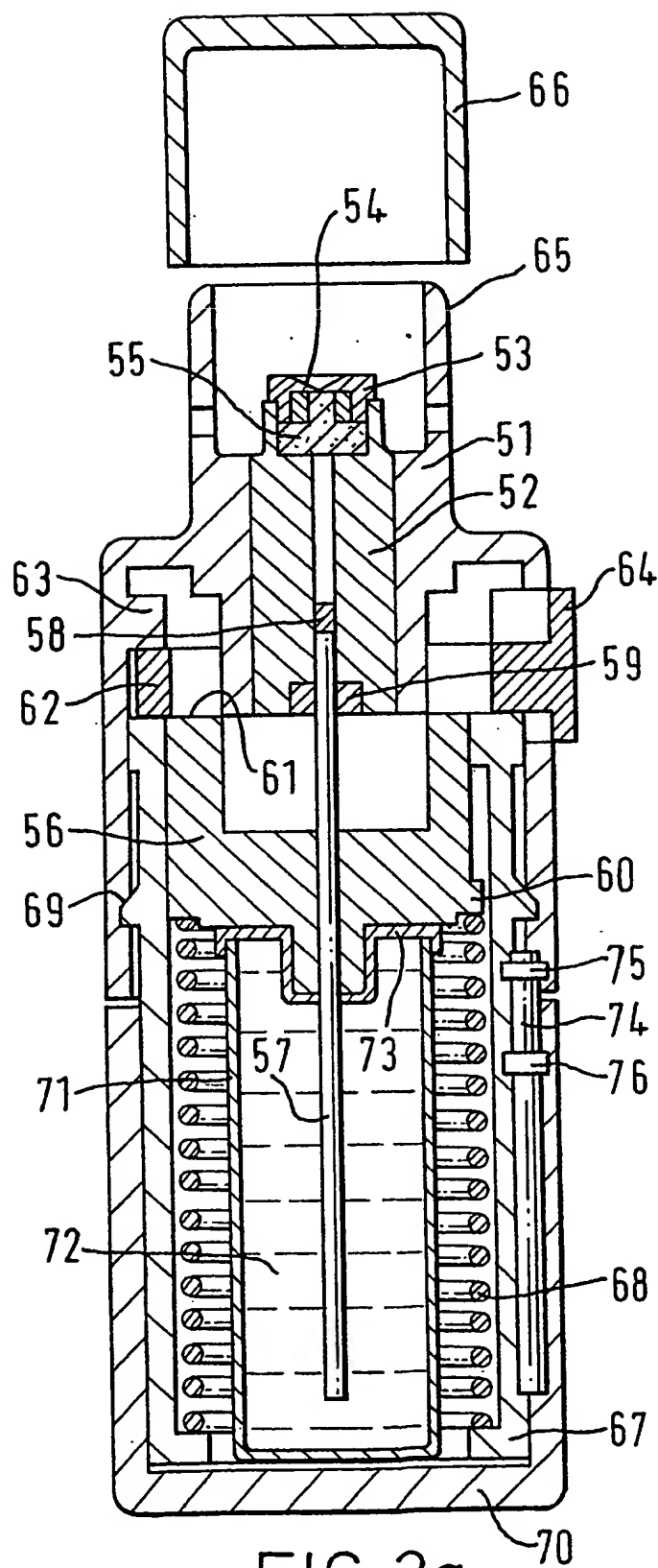


FIG. 2a.

3 / 3

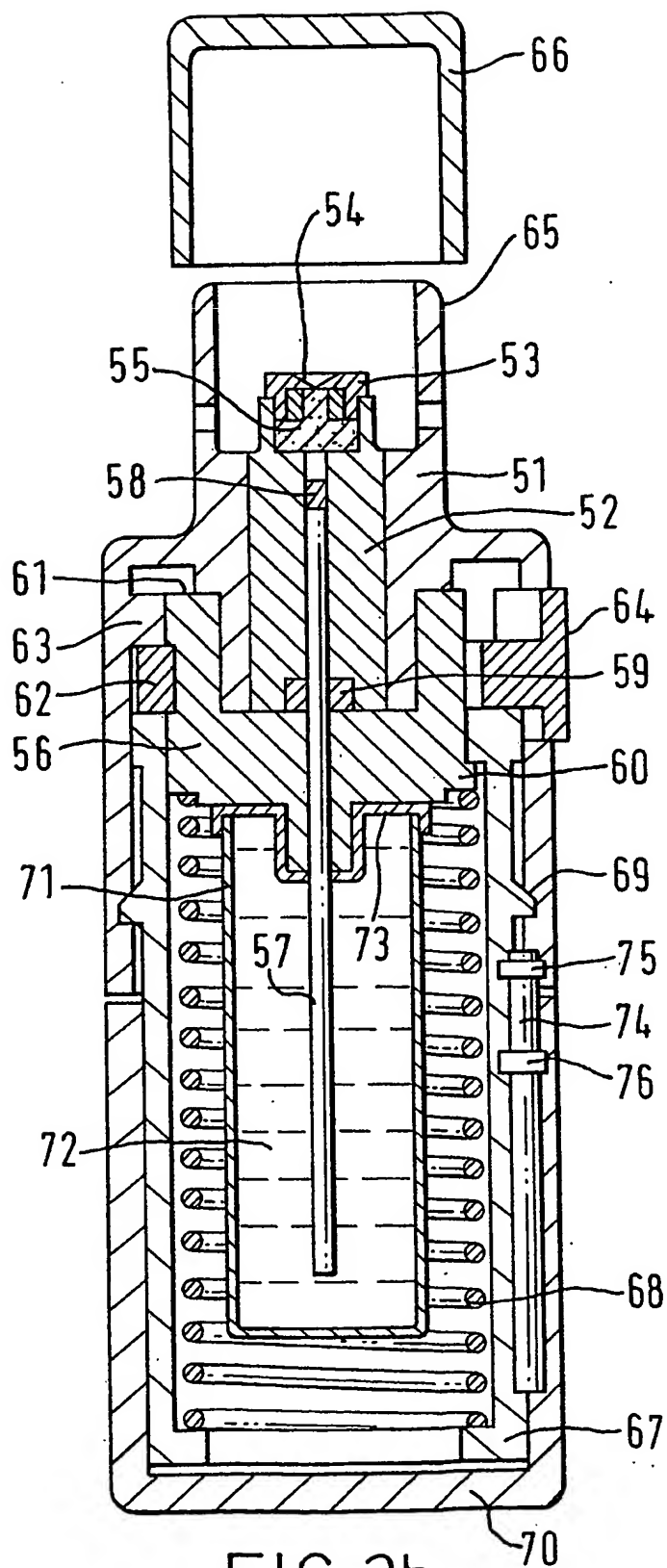


FIG. 2b.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal Application No

PCT/EP 03/01357

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K45/06 A61K31/439 A61P11/06 A61P11/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 18782 A (CELLTECH THERAPEUTICS) 7 May 1998 (1998-05-07) page 1 page 12, line 7-24 page 13, line 1-3	1,2,10, 36
A	WO 00 69468 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 23 November 2000 (2000-11-23) claims 1,2,5,6,12,14	1-4,10, 36

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 June 2003

Date of mailing of the international search report

10/06/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Peeters, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP03/01357

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

SEE THE SUPPLEMENTARY SHEETS PCT/ISA/ 210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box I.2

The current Claims 1, 2 and 8 to 36 relate to a product/compound/device, each characterized by a desirable characteristic or property, namely:

1. anticholinergics
2. EGFR-kinase inhibitor.

Therefore the claims cover all products, etc. which display this characteristic or property, whereas the application provides support by the description only for a limited number of such products, etc. within the meaning of PCT Article 5. In the present case, the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. Nevertheless, the claims also lack the requisite clarity (PCT Article 6) since they attempt to define the product/method/compound/device by means of the desired result. This lack of clarity is also such that it renders a meaningful search covering the entire scope of protection impossible. Therefore, the search was directed to the parts of the claims which appear clear, supported or disclosed in the above sense, namely Claims 3 and 4, the examples and, as far as possible, the general concept on which the application is based.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/01357

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9818782	A	07-05-1998	AT 233256 T 15-03-2003
			AU 732155 B2 12-04-2001
			AU 4954097 A 22-05-1998
			DE 69719350 D1 03-04-2003
			EP 0934304 A1 11-08-1999
			WO 9818782 A1 07-05-1998
			JP 2001503047 T 06-03-2001
			US 6552029 B1 22-04-2003
			US 6114333 A 05-09-2000
WO 0069468	A	23-11-2000	DE 19921693 A1 16-11-2000
			AU 4754500 A 05-12-2000
			BG 106095 A 28-06-2002
			BR 0010498 A 26-02-2002
			CA 2368583 A1 23-11-2000
			CN 1350465 T 22-05-2002
			CZ 20014055 A3 13-02-2002
			EE 200100594 A 17-02-2003
			WO 0069468 A1 23-11-2000
			EP 1178832 A1 13-02-2002
			HR 20010828 A1 28-02-2003
			HU 0201103 A2 28-09-2002
			JP 2002544239 T 24-12-2002
			NO 20015359 A 02-11-2001
			SK 16372001 A3 05-03-2002
			TR 200103233 T2 22-04-2002
			US 2002115681 A1 22-08-2002
			US 6455524 B1 24-09-2002
			US 6433027 B1 13-08-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. Aktenzeichen

PCT/EP 03/01357

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K45/06 A61K31/439 A61P11/06 A61P11/08

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 98 18782 A (CELLTECH THERAPEUTICS) 7. Mai 1998 (1998-05-07) Seite 1 Seite 12, Zeile 7-24 Seite 13, Zeile 1-3 -----	1, 2, 10, 36
A	WO 00 69468 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 23. November 2000 (2000-11-23) Ansprüche 1, 2, 5, 6, 12, 14 -----	1-4, 10, 36

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

A Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. Juni 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

10/06/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Peeters, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/01357

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. —
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. ☒ Ansprüche Nr. —
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210

3. ☐ Ansprüche Nr. —
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. —

4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: —

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1,2,8-36 beziehen sich auf ein Produkt/eine Verbindung/eine Vorrichtung, jeweils charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft, nämlich

- 1) "Anticholinergika"
- 2) "EGFR-Kinase-Hemmer"

Die Patentansprüche umfassen daher alle Produkte etc., die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte etc. liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, das Produkt/Verfahren/die Verbindung/Vorrichtung über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich auf Patentansprüche 3,4 und auf die Beispiele und, soweit möglich, auf die allgemeine Idee die der Anmeldung unterliegt.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/01357

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9818782	A	07-05-1998	AT 233256 T 15-03-2003
			AU 732155 B2 12-04-2001
			AU 4954097 A 22-05-1998
			DE 69719350 D1 03-04-2003
			EP 0934304 A1 11-08-1999
			WO 9818782 A1 07-05-1998
			JP 2001503047 T 06-03-2001
			US 6552029 B1 22-04-2003
			US 6114333 A 05-09-2000
WO 0069468	A	23-11-2000	DE 19921693 A1 16-11-2000
			AU 4754500 A 05-12-2000
			BG 106095 A 28-06-2002
			BR 0010498 A 26-02-2002
			CA 2368583 A1 23-11-2000
			CN 1350465 T 22-05-2002
			CZ 20014055 A3 13-02-2002
			EE 200100594 A 17-02-2003
			WO 0069468 A1 23-11-2000
			EP 1178832 A1 13-02-2002
			HR 20010828 A1 28-02-2003
			HU 0201103 A2 28-09-2002
			JP 2002544239 T 24-12-2002
			NO 20015359 A 02-11-2001
			SK 16372001 A3 05-03-2002
			TR 200103233 T2 22-04-2002
			US 2002115681 A1 22-08-2002
			US 6455524 B1 24-09-2002
			US 6433027 B1 13-08-2002

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.